

La phacomatose de Gorlin-Goltz : aspects ophtalmologiques

À propos d'un cas

N. Boutimzine (1), A. Laghmari (1), H. Karib (1), M. Karmane (1), M.-Z. Bencherif (1), A. Albouzidi (2), O. Cherkaoui (1), Z. Mohcine (1)

(1) Service d'Ophtalmologie A, Hôpital des spécialités, BP 6367 Rabat, Maroc.

(2) Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital Militaire Mohamed V, Rabat, Maroc.

Tirés à part : N. Boutimzine, B.P 6367, Rabat, Instituts, Rabat, Maroc.

Reçu le 22 juillet 1998. Accepté le 13 octobre 1999.

Gorlin-Goltz phacomatosis: ophthalmological aspects in one case

N. Boutimzine, A. Laghmari, H. Karib, M. Karmane, M.-Z. Bencherif, A. Albouzidi, O. Cherkaoui, R. Daoudi, Z. Mohcine

J. Fr. Ophtalmol., 2000 ; 23, 2 : 180-186

We report the case of a 21-year-old girl who presented an eyelid tumor with retinal hamartoma. General examination revealed a basal cell nevus on the face, jaw cysts, skeletal malformations and brain calcifications. Histological examination of the eyelid lesion and of the skin nevus showed basal cell carcinoma.

Familial investigation evidenced the hereditary nature of this disease.

We review Gorlin-Goltz phacomatosis, an uncommon disease often unrecognized by ophthalmologists, and discuss nosological considerations.

Key-words: Phacomatosis, Gorlin-goltz syndrome, basal cell nevus, retinal hamartoma.

Nous rapportons le cas d'une jeune fille de 21 ans qui présente une lésion palpébrale de l'œil droit avec au fond d'œil un hamartome rétinien

L'examen général note des naevi baso-cellulaires au niveau du visage, des kystes maxillaires, des malformations squelettiques et des calcifications cérébrales. La biopsie de la tumeur palpébrale et de certains naevi cutanés a révélé, à l'examen histologique, un épithélioma baso-cellulaire. L'enquête familiale met bien en évidence le caractère héréditaire de l'affection.

À l'occasion de cette nouvelle observation, les auteurs rappellent les traits particuliers de la phacomatose de Gorlin-Goltz, affection rare et peu connue des ophtalmologistes, et discutent son cadre nosologique.

Mots-clés : Phacomatose, syndrome de Gorlin-Goltz, naevomatose baso-cellulaire, hamartome rétinien.

INTRODUCTION

La phacomatose de Gorlin-Goltz, affection rare, connue encore sous diverses appellations : naevomatose baso-cellulaire, syndrome de Gorlin-Goltz, cinquième phacomatose, est une dysembryoplasie héréditaire impliquant des organes et des systèmes d'origine ectodermique et mésodermique.

Elle est transmise selon le mode autosomal dominant avec une très grande pénétrance et une expression variable [1-3]. Elle associe des naevi baso-cellulaires et des kystes maxillaires à des malformations squelettiques.

Dans sa forme clinique complète et de façon moins constante, on peut rencontrer également des manifestations neurologiques, oculaires, endocriniennes et génitales [4, 5].

Nous rapportons le cas d'une phacomatose de Gorlin-Goltz diagnostiquée à l'occasion d'une atteinte oculaire.

OBSERVATION

K.M., âgée de 21 ans, 4^e d'une fratrie de 8 enfants, issue d'un mariage non consanguin, consulte pour une lésion palpébrale de l'œil droit.



Figure 1 : Naevi baso-cellulaires du visage.

Figure 2 : Arachnodactylie avec vestige d'un doigt surnuméraire et des « pits » palmaires.

L'anamnèse note que la patiente présentait des épisodes de douleurs bucco-dentaires avec gingivite à répétition.

À l'examen général on note :

- une gibbosité dorsale depuis le naissance ;
- un léger prognathisme de la mâchoire inférieure avec un mauvais état bucco-dentaire, et au niveau de l'arcade dentaire inférieure, les deux incisives centrales sont mobiles ;

— de nombreuses formations cutanées naevoïdes au niveau du dos mais surtout au niveau du visage localisées sur la base du nez, la lèvre supérieure, les joues et le menton (*fig. 1*). Certaines de ces lésions sont ulcérées et infectées ;

— une arachnodactylie avec vestige d'un doigt surnuméraire et surtout la présence de nombreux « pits » palmo-plantaires criblant la face palmaire et plantaire des mains et des pieds (*fig. 2*).

181



3 | 4



Figure 3 : Radiographie du thorax. Bifidité costale, élargissement des espaces intercostaux gauches et double scoliose vertébrale.

Figure 4 : Radiographie panoramique des dents. Kystes maxillaires inférieurs avec dent incluse en supérieur.

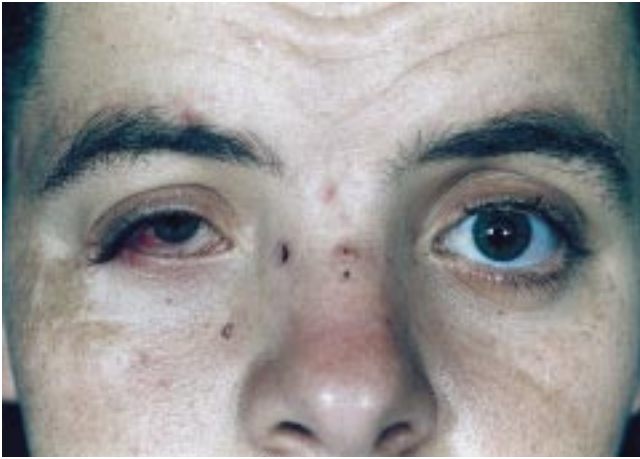


Figure 5 : Rétrécissement de la fente palpébrale droite par le processus tumoral. Masse tumorale au niveau limbe temporal.

La biopsie exérèse des lésions cutanées, réalisée à plusieurs niveaux, a permis de poser le diagnostic histologique d'épithélioma baso-cellulaire.

Le bilan radiologique met en évidence :

— au niveau du crâne, des calcifications de la faux du cerveau,

— au niveau du thorax (*fig. 3*), une bifidité de la 4^e côte à droite avec pincement des espaces intercostaux droits et élargissement de ceux à gauche,

— au niveau du rachis, une double scoliose cervico-dorsale à concavité droite et dorsolombaire à concavité gauche (*fig. 3*),

— radio panoramique des dents (*fig. 4*) : au niveau de l'arcade supérieure, une dent incluse à gauche. Au niveau de l'arcade inférieure il existe une zone radiotransparente sous les racines des deux incisives centrales et une aire de lyse osseuse entre les racines de la

2^e prémolaire et la 1^{re} molaire gauches. Une 3^e zone de lyse osseuse est visible sous la 2^e molaire gauche.

L'examen ophtalmologique note à l'œil droit :

— Une acuité visuelle à 9/10, Parinaud 2.

— Une masse tumorale rougeâtre siégeant au niveau du limbe temporal, d'environ 4 mm de diamètre.

— En palpant l'angle externe on sent une tuméfaction ferme, sensible, responsable d'un étirement de la paupière inférieure avec rétrécissement de la fente palpébrale (*fig. 5*)

— Au niveau du fond d'œil (*fig. 6*), une lésion arrondie, peu relevée sur le plan rétinien, pigmentée, à limites nettes, placée le long de la veine nasale inférieure; et réalisant un effet de masquage à l'angiographie (*fig. 7*). Cette lésion correspond fortement à un hamartome rétinien.

La biopsie exérèse des deux tuméfactions limbique et palpébrale a révélé, à l'examen histologique, un épithélioma baso-cellulaire (*fig. 8*).

Au niveau de l'œil controlatéral, on ne note rien de pathologique.

Après une année, il n'existe aucune récurrence locale ou générale.

L'enquête familiale met bien en évidence le caractère familial et héréditaire de la maladie (*fig. 11*). En effet, la grand-mère paternelle de notre patiente présentait les mêmes lésions cutanées avec atteinte oculaire palpébrale.

Plus intéressant est l'examen du père (*fig. 10*). Il présente également des lésions naeviques au niveau du visage avec ulcérations de la paupière inférieure de l'œil droit. Dans ses antécédents, il fût hospitalisé en 1990 pour tumeurs maxillaires dont l'étude histologique avait révélé un épithélioma baso-cellulaire.



6 | 7

Figure 6 : Rétinographie de l'œil droit. Naevus rétinien en nasal de la papille.

Figure 7 : Angiographie œil droit, temps artério-veineux. Lésion hypofluorescente.

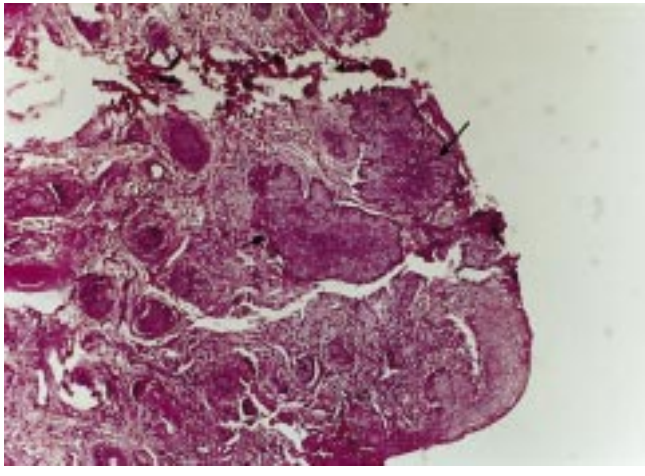


Figure 8 : Microscopie optique (x 20). Epithélioma baso-cellulaire.

On note également chez 2 frères de notre patiente, un hypertélorisme avec bosses frontales chez l'un et une sclérocornée congénitale droite chez l'autre.

DISCUSSION

Historique

Bien avant Gorlin, cette entité clinique, qu'on se propose de décrire sous le nom de phacomatose de Gorlin-Goltz, a déjà été l'objet de descriptions sous d'autres appellations.

En 1894, Jarish [6] décrit brièvement les lésions cutanées sans aucune mention des autres caractères de l'affection.

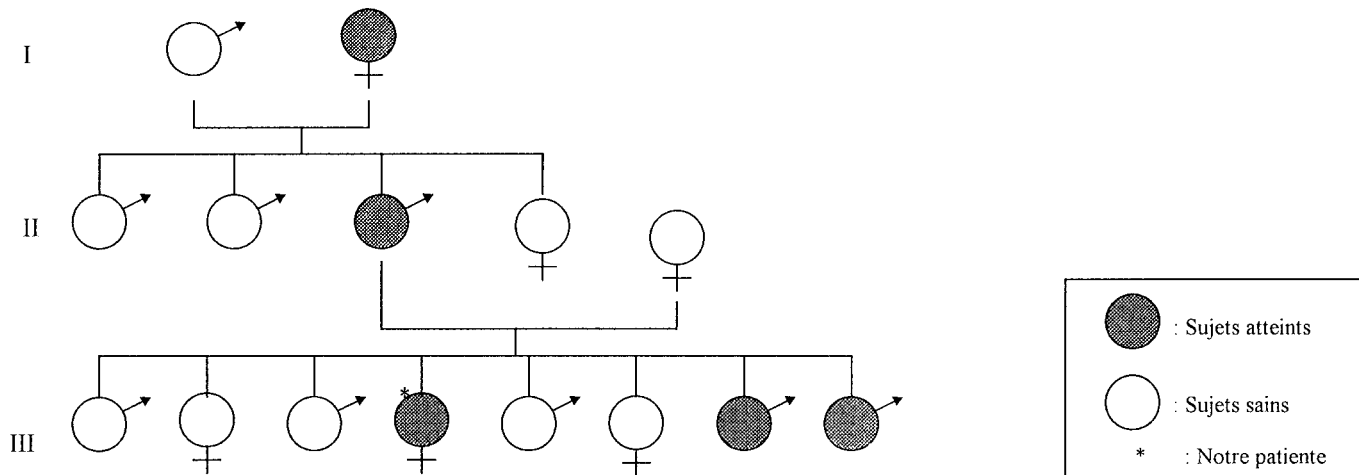


Figure 9 : Arbre généalogique.



Figure 10 : Photo du père. Naevi baso-cellulaires au niveau du visage avec atteinte palpébrale à droite.

Il faut attendre 1951 pour que deux dermatologues, Binckley et Johnson [7] décrivent non seulement les épithéliomas cutanés mais aussi les kystes maxillaires et les modifications cérébrales.

C'est en 1960 à Minneapolis que Gorlin [8], stomatologue et Goltz, dermatologue donnent la première description d'ensemble de cette entité qu'ils considèrent comme un syndrome qu'ils appellent la naevomatose baso-cellulaire multiple avec kystes du maxillaire et côte bifide.

Depuis lors, ce syndrome est désigné par plusieurs appellations sans qu'aucune ne fasse l'unanimité des auteurs.

Pour notre part, nous optons pour la dénomination de phacomatose de Gorlin-Goltz car elle fait référence d'une part à la nature pathogénique du syndrome et d'autre part aux auteurs qui ont fait la première description d'ensemble.

Considérations épidémiologiques

La phacomatose de Gorlin-Goltz est une maladie rare. Noury en dénombre 132 cas dans sa thèse [9].

Le début de la maladie s'observe toujours avant l'âge de 40 ans, et 1/3 des cas débute pendant la période pubertaire [10].

Les deux sexes sont également atteints, et la majorité des cas sont de race blanche [2].

Manifestations cliniques générales

Elles sont très variées.

Les signes cutanés

Ils sont représentés essentiellement par les naevi baso-cellulaires et les « pits » palmo-plantaires.

— *les naevi baso-cellulaires* constituent l'anomalie la plus caractéristique dont la fréquence est estimée par Noury à 99 % [9]. De nombre variable, ils siègent le plus souvent au niveau de la face et particulièrement au niveau des paupières supérieures, de la région periorbitaire, du nez et des joues.

En fait, il ne s'agit en rien de naevi habituels mais bien d'hamartomes cutanés ayant un grand potentiel évolutif de dégénérescence maligne en épithéliomas baso-cellulaires.

Schématiquement, 3 aspects sont décrits [11] :

— Aspect évoquant l'épithélioma baso-cellulaire classique : cet aspect est le plus fréquent. Le naevus se présente alors comme une petite tumeur à surface lisse translucide. Sa coloration est très variable, le plus souvent celle de la peau normale, parfois pale rosée, parfois grisâtre. La consistance est beaucoup plus ferme que ne laisserait prévoir son aspect mais la base n'est pas infiltrée. La taille est variable de 1 à 3 mm de diamètre.

— Aspect évoquant le molluscum contagiosum.

— Aspect de nodule hyperpigmenté.

La structure histologique [11] du naevus baso-cellulaire est celle d'une prolifération intra-dermique de cellules épithéliales, formant des plages bien délimitées, avec une assise périphérique souvent palissadique. Le stroma est riche en fibroblastes. Lorsque le naevus baso-cellulaire se transforme en épithélioma baso-cellulaire, ce dernier ne présente plus aucun caractère particulier. Ce passage évolutif pourrait être apprécié sur des nuances : apparition de cellules plus volumineuses et plus claires, augmentation du nombre de mitoses, caractère inflammatoire de l'infiltrat.

Ainsi, une surveillance régulière de ces naevi baso-cellulaires est fortement recommandée avec encore plus d'attention au cours de la puberté.

— les « pits » *palmo-plantaires* sont inconstants, 16,7 % selon Noury [9], mais très caractéristiques.

Ce sont de petits trous punctiformes taillés à l'emporte pièce dans la région palmo-plantaire.

Les kystes maxillaires

Ils représentent un élément majeur de la phacomatose de Gorlin-Goltz et surviennent dans 75 % des cas [1, 9]. Ils peuvent être dépistés radiologiquement, sinon il sont découverts à l'occasion d'un accident infectieux, d'une gêne à la mastication ou d'une anomalie dentaire.

Ces kystes possèdent également un potentiel évolutif et peuvent se transformer en ameloblastome et en épithélioma baso-cellulaire [12].

Les anomalies squelettiques

Elles touchent essentiellement les côtes (synostoses, bifidité, agénésies), la colonne vertébrale (cypho-scoliose, spina-bifida, fusions vertébrales) et les mains (Brady-metacarpisme, Arachnodactylie, polydactylie) et ceci dans un pourcentage élevé atteignant 75 %, selon Gorlin (cité par Schweisguth [13]).

Anomalies des os du crâne

Le crâne est anormalement volumineux avec des bosses frontales et pariéto-temporales très développées, les arcades sourcilières sont très proéminentes, la base du nez est effondrée l'hypertélorisme est très fréquent, et le prognathisme est parfois signalé.

Ces anomalies ont un grand intérêt diagnostique lors d'une enquête familiale.

Les anomalies du système nerveux

Elles sont surtout à type de :

— calcifications de la faux de cerveau, dans 93 % des cas selon Aumaitre [14] ;

— hydrocéphale congénitale, agénésie partielle du corps calleux ;

— medulloblastome, méningiome.

Les anomalies endocriniennes

— Hypogonadisme chez l'homme,

— Fibrome ovarien,

— Pseudo-hypoparathyroïdie.

Manifestations ophtalmologiques

L'étude de l'atteinte oculaire au cours de cette maladie revêt un intérêt nosologique capital. En effet l'existence d'une atteinte oculaire renforce la théorie qui intègre cette affection dans le cadre des phacomatoses.

Noury [9] considère l'atteinte oculaire comme rare.

En fait, la fréquence de cette atteinte est encore mal connue. Ceci est du, comme l'a signalé Poissonnet [14], au fait que cette atteinte ne tient que peu de place dans la description de cette dysembryoplasie, car la quasi-totalité des travaux publiés à son sujet sont l'œuvre sur-

tout de dermatologues et de stomatologistes. Il en résulte que les anomalies oculaires ne font l'objet que d'une mention et non d'une véritable description.

L'hypertélorisme a une fréquence telle que Gorlin le considère comme un des grands signes de la maladie.

Les anomalies motrices du globe consistent dans l'observation de Poissonnet [15] en un nystagmus horizontal avec composante rotatoire et en une esotropie. Dans la série de Noury [9] trois cas de strabisme ont été retrouvés.

Les anomalies des annexes du globe

Les paupières sont fréquemment le siège de naevi basocellulaires dont les caractères cliniques et histopathologiques ne sont pas différents de ceux rencontrés sur d'autres parties du revêtement cutané [15].

La transformation maligne de ces naevi peut se manifester par la constitution d'une ulcération torpide et invasive (*fig. 8*) ou par une infiltration en profondeur avec mutilation palpébrale comme l'illustre notre cas.

Dans le cadre de cette dégénérescence maligne de naevi palpébraux nous citons le cas clinique de Bataille [16] qui a épuisé toutes les ressources thérapeutiques disponibles et qui a continué à évoluer malgré l'énucléation de l'œil.

Nous citerons également les 5 cas de Graeme [1] dont un est mort par infiltration tumorale trans-orbitaire d'un épithélioma de la paupière.

Les processus tumoraux du globe oculaire

Le limbe peut être aussi atteint, comme dans notre observation, par un processus tumoral à partir d'un épithélioma de la paupière.

Kadem [17] a rapporté un cas avec mélanome malin de l'iris.

L'atteinte la plus intéressante sur le plan pathogénique est l'hamartome rétinien. Cette lésion est rarement rapportée dans la littérature. Elle a été observée par Tafi et Coll [18], chez une fille de 20 ans présentant un tableau clinique complet de phacomatose de Gorlin-Goltz.

À la lumière de son cas, Tafi considère que cette affection doit légitimement faire partie des phacomatoses.

Par ailleurs et dans le même ordre d'idée, Von Hermans et Coll [19] ont trouvé chez des patients atteints de ce syndrome des lésions oculaires si constantes et caractéristiques qu'ils l'ont considéré comme une cinquième forme de phacomatose.

La lésion rétinienne décrite dans notre cas clinique et illustrée photographiquement, correspond très probablement à un hamartome rétinien.

Les malformations congénitales du globe [15-18]

On a signalé des cas de microphthalmie, d'opacités cornéennes, de cataracte congénitale, de glaucome, de

colobome irien ou choroïdien, d'atrophie optique dans 10 à 15 % des cas [20, 21]. Des cas de fibres à myéline papillaires d'hémorragie du vitré, et de rétinite pigmentaire ont été également rapportés.

Rapport avec les phacomatoses

Le terme de phacomatose désigne une série d'affections héréditaires caractérisées par la présence de néoformations dysembryoplasiques, congénitales ou apparaissant secondairement, ayant un caractère évolutif. Les anomalies constatées affectent surtout les dérivés ectodermiques comme la peau, le système nerveux et l'œil (dont les éléments vasculaires), plus rarement sont intéressés des éléments du mésoderme ou de l'endoderme [22, 23]. La lésion de l'œil caractéristique des phacomatoses est l'hamartome rétinien [24].

Cette définition permet donc bien de ranger dans le cadre des phacomatoses le syndrome de Gorlin-Goltz.

Pronostic

Dans l'ensemble, le pronostic de la phacomatose de Gorlin-Goltz est médiocre. Les kystes maxillaires obligent souvent à des interventions itératives, l'atteinte oculaire constitue souvent un handicap considérable.

En fin, il faut toujours craindre la transformation maligne d'un naevus ou d'un kyste maxillaire, et la survenue d'un medulloblastome.

Traitement [5]

La destruction de gros naevi basocellulaires, en particulier au niveau du visage, est toujours indiquée. L'exérèse chirurgicale est certainement plus sécurisante, mais le plus souvent est réalisée une électrocoagulation [25], qui consiste à faire l'ablation en bloc de la tumeur en passant largement en tissu sain, suivie d'une coagulation soigneuse des bords et du fond de la surface de section.

La cryothérapie s'adresse aux naevi de plus petit volume.

Une fois les épithéliomas constitués, le problème thérapeutique devient plus difficile. La thérapeutique la mieux adaptée semble être la résection avec contrôle microscopique des tissus sains [26].

Un traitement préventif à base de rétinoïdes de synthèse est tout à fait justifié quand l'incidence des épithéliomas basocellulaires est élevée [27].

Le traitement des lésions maxillaires relève du stomatologiste.

Il est préférable de s'abstenir de radio et de curie thérapie chez le sujet jeune [28].

CONCLUSION

La phacomatose de Gorlin-Goltz est une entité clinique rare. C'est une affection polymorphe qui nécessite une approche multidisciplinaire.

Les manifestations cutanées et stomatologiques restent au premier plan de cette maladie. L'atteinte oculaire, plus rarement retrouvée, apporte un argument solide en faveur du diagnostic et peut être responsable de lésions inesthétiques parfois mutilantes.

Un diagnostic précoce et une surveillance périodique sont les meilleurs moyens pour éviter les complications désastreuses de cette affection.

Nous soulignons l'intérêt d'un conseil génétique chez les personnes atteintes, étant donné le caractère autosomique dominant de la transmission de la maladie.

RÉFÉRENCES

- Graeme J, Southwick MB, BS. Disasters occurring among a series of 3 patients. *Cancer*, 1979; 44:2294-305.
- Mauduit G, Planchu H. la naevomatose baso-cellulaire : Étude génétique et fréquence des cas sporadiques. *Lyon medical*, 1982; 247,7:353-8.
- Woolgar JA, et Coll. The odontogenic keratocyst and its occurrence in the nevoid basal cell carcinoma. *Oral surg. Oral med. Oral pathol*, 1987;6:4727-30.
- Feki A, Haag R, Warter A. Démarche diagnostique de la neavomatose baso-cellulaire vue sous l'angle odontologique. *Actualité odonto-stomatologique*, 1989 n° 167.
- Hanafi SM. La naevomatose baso-cellulaire. *Revue de la littérature. Thèse Med, Rabat (Maroc)*, 1990, n° 877.
- Jarisch W. Zur leher von den Hautgeschwülsten. *Arch. Derm. Syph (Berl)*, 1894;28:163.
- Binkley GW, Johnson HH. Epithelioma adenoides cysticum: basal cell nevi Agensis of the corpus callosum and dental Cysts. A clinical and autopsy study. *Arch Derm*, 1951;63:73-84.
- Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal cell epithelioma Jaw Cysts and bifid rib: Asyndrome. *New Engl. J. Med*, 1960;262:908-12.
- Noury JY. La naevomatose basocellulaire. *Thèse, Paris 1967*, n° 592.
- Bertoldi G, DeiRossi C, Rolé G.M, Simonetto D. Navoid basal-cell carcinoma syndrome: descrizione di un caso. *Chronica Derm*, 1982;4:385-9.
- Degos R. Navematose baso-cellulaire. *Dermatologie Flammarion*, Edition Paris,1986, p 765.
- Jeanmougin M, Zeller J, Wechsler J, Revuz J. La naevomatose baso-cellulaire et améloblastome. *Ann. Dermatol. Vénérol (Paris)*, 1979; 106:691-3.
- Schweigsuth O, Gerard MR, Lemerle J. Navematose baso-cellulaire, association à un rhabdomyosarcome congénital. *Arch. Franc.péd*, 1968;25:1083-93.
- Aumaitre O et Coll- Manifestations neurologiques de la naevomatose baso-cellulaire. *La presse médicale* 1986;5 n° 42.
- Poissonnet H, Renard G, Dufier J.L, Polliot L.Phacomatose de Gorlin — Goltz. *Arch. Ophth. (Paris)*, 1977;37:221-36.
- Bataille R, Vigneul JC, Brami CL — Naevomatose Baso-Cellulaires d'évolution sévère. *Revue stomalol, chirurgie maxillofac*, 1980;81: 108-13.
- Kadem A, Even-Paz Z, Freund M. Basal cell syndrome associated with malignant melanoma of the iris. *Dermatologica*, 1970;140: 99-106.
- Tafi A, Ghisolfi A, Bandi A, Mazzacane. D, Bertoldi G. Cinquième phacomatose de Gorlin-Goltz : aspect ophtalmologique d'un cas. *J.Fr. Ophthalmol.*, 1986;9:135-8.
- Von Hermans E.H, Grosfeld JCM, Valk LEM. Eine Funfte Phakomatose, Basalzellnaevus mit Familiärer Belastung und Medullo-blastom. *Dermatologica*, 1963;126:106-23.
- Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine*, 1987; 66:98-113.
- Markovits AS, Quicker MH. Basal cell nevus. *Arch Ophthalmol*, 1972;88:397-9.
- Peyman GA, Sanders DR, Golberg MF. *Oftalmologica, Principe Practica. Verducci Ed*, 1981; vol II,18: 1171-88.
- Sanderson Kv, Mackie R. Tumours of the skin. *Textbook of Dermatology. Rook A., Wilkinson DS, Ebling FG, Eds, Oxford*, 1979 (third ed), Vol II, 2169.
- Michaelson IC. Il fondo dell'occhio. *Verducci Ed 1984; Vol II, 24: 486-502.*
- Schnitzler L, Schubert B, Verret.JI. Essai de prévention des épithéliomas cutanés par les rétinoïdes aromatiques. *Ann. dermatol.vénérol (Paris)*, 1980; 107: 657-63.
- Mohs Frederic E, Daniel L, M.D, Franck.K, M.D. Microscopically controlled surgery for carcinomas us patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch.dermatol*, july 1980; Vol.116.
- Schnitzler L - Rétinoïdes et prévention des épithéliomas cutanés. *Ann.dermatol.vénérol*, 1987;114:1537-43.
- Chan.Gerald L, DSC, John B. Cultured diploid fibroblasts from patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome are hypersensitive to killing by ionizing radiation. *Am.J.pathol*, 1983;111:50-5.